

Ю. Л. Журавков¹, А. А. Королева², К. А. Чиж¹

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ. Сообщение 2

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУО «БелМАПО»²

В статье представлен обзор современных данных о соотношении эффективности и безопасности варфарина и новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с венозным тромбоэмболизмом (ВТЭ). Не вызывает сомнений, что НОАК превосходят варфарин в способности снижать риск тромбоэмболических осложнений и вызывать вторичные ятрогенные кровотечения.

Ключевые слова: венозный тромбоэмболизм, кровотечение, варфарин, новые оральные антикоагулянты.

Y. L. Zhuravkov, A. A. Koroleva, K. A. Chizh

USE OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS AT VENOUS THROMBOSIS TREATMENT.

Report 2

The article presents an overview of recent data on effectiveness and safety of warfarin and new oral anticoagulants (NOAs) in patients with venous thromboembolism (VTE). Does not invoke doubts that NOAs outweigh warfarin in thromboembolic and secondary iatrogenic bleeding risk reduction.

Key words: venous thromboembolism, bleeding, warfarin, new oral anticoagulants.

Результаты клинических испытаний

У пациентов с острым клинически значимым ВТЭ, леченным НОАК, процент рецидива аналогичен таковому при обычной АКТ (табл. 4), как в случаях ТЭЛА, так и при ТВГ (рис. 1) [2, 4, 5, 8]. Проведенные испытания доказывают, что как класс, НОАК, как минимум, являются равноценной заменой варфарину для лечения ТЭЛА и/или ТВГ. Частота больших кровотечений значительно ниже при лечении ривароксабаном и апиксабаном, чем при лечении варфарином. Частота всех клинически значимых кровотечений (КЗК) также меньше

у НОАК (кроме ривароксабана), чем у варфарина (рис. 2) [8, 9]. НОАК в целом демонстрируют абсолютное снижение риска всех значимых кровотечений приблизительно в 8 раз по сравнению с варфарином (табл. 1). Кроме того, НОАК более удобны для применения. Ривароксабан и апиксабан могут быть назначены перорально в самом начале лечения ВТЭ и заменить на этом этапе перентеральные НМГ. Все НОАК легче применять, чем варфарин, так как их можно назначать в фиксированных дозах без потребности в контроле коагуляции и подборе дозы.

Таблица 1. Эффективность и безопасность НОАК при лечении ВТЭ по сравнению с варфарином

НОАК	Результаты эффективности			Результаты безопасности					
	Рецидивирующий ВТЭ и ВТЭ-связанная смерть			Большие кровотечения			Большие и клинически значимые кровотечения		
	НОАК, n/N (%)	Варфарин, n/N (%)	ARR, %	НОАК, n/N (%)	Варфарин, n/N (%)	ARR, %	НОАК n/N (%)	Варфарин, n/N (%)	ARR, %
Dabigatran [15]	60/2553 (2,4)	55/2554 (2,2)	0,2	37/2553 (1,4)	51/2554 (2,0)	-0,5	136/2553 (5,3)	217/2554 (8,5)	-3,2
Rivaroxaban [27]	86/4130 (2,1)	95/4131 (2,3)	-0,2	40/4130 (1,0)	72/4116 (1,7)	-0,8	388/4130 (9,4)	412/4116 (10,0)	-0,6
Apixaban [18]	59/2609 (2,3)	71/2635 (2,7)	-0,4	15/2676 (0,6)	49/2689 (1,8)	-1,3	115/2676 (4,3)	261/2689 (9,7)	-5,4
Edoxaban [19]	130/4118 (3,2)	146/4122 (3,5)	-0,4	56/4118 (1,4)	66/4122 (1,6)	-0,2	349/4118 (8,5)	423/4112 (10,3)	-1,8

Примечание: ARR – absolute risk reduction (снижение риска); n/N – количество событий/количество пациентов в группе.

В группе пациентов с массивной ТЭЛА с доказанной правожелудочковой дисфункцией (дилатация правого желудочка на компьютерной томографии легких или на УЗИ сердца и/или повышение уровня биохимических маркеров правожелудочковой дисфункции BNP (мозговой натрийуретический пептид) или NT-proBNP, и имеющих изначально более высокую летальность, эдоксабан превосходил варфарин. Эти результаты, полученные в исследовании Hokusai-VTE, свидетельствуют о высокой эффективности эдоксабана при лечении острого ВТЭ [1, 5].

Продленное лечение ВТЭ

Дабигатран, ривароксабан и апиксабан превосходят плацебо для профилактики рецидивного ВТЭ и показывают низкий риск больших кровотечений [3, 6, 7]. Апиксабан значительно уменьшает риск рецидивного ВТЭ по сравнению с плацебо как при лечении, так и при профилактике ВТЭ (в дозах 5 мг и 2,5 мг два раза в день, соответственно) [6]. В обоих режимах дозирования апиксабан имеет достаточно низкий риск больших кровотечений, хотя частота КЗК в целом увеличивается с увеличе-

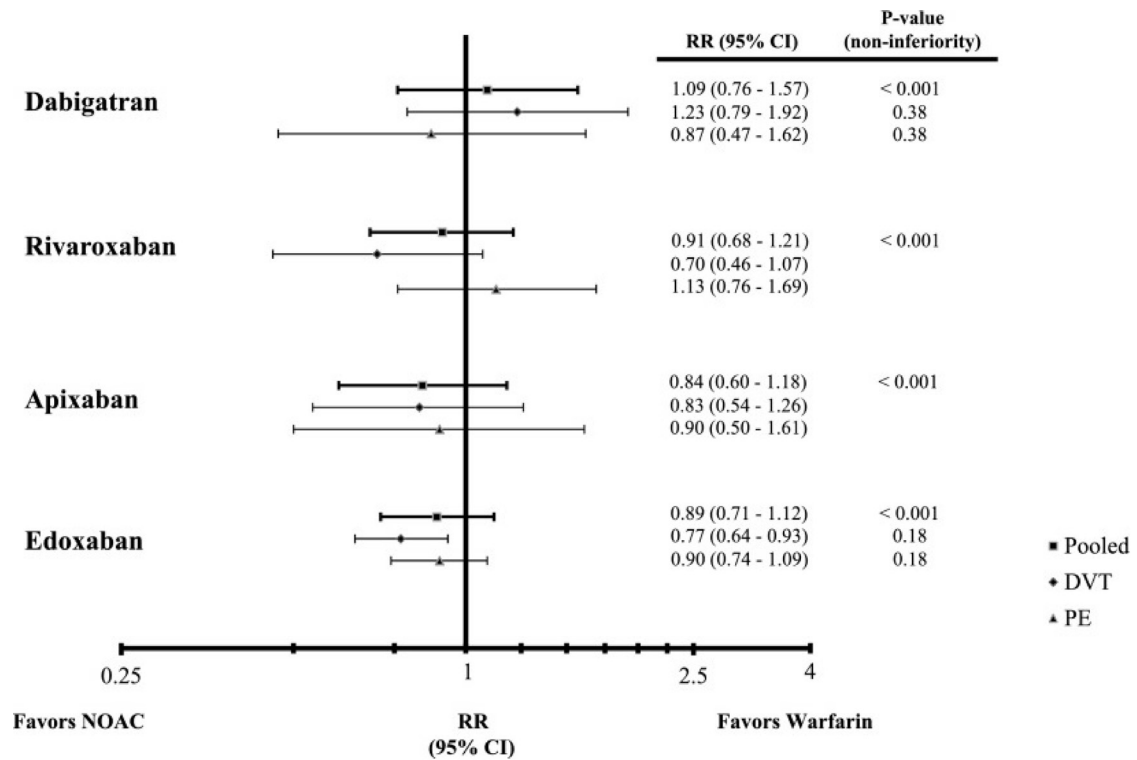


Рис. 1. Отношения рисков (RR) рецидива ВТЭ и ВТЭ-связанной смерти и их 95%-ых доверительных интервалов (CI) в испытаниях, сравнивающих НОАК с варфарином при лечении острого ВТЭ

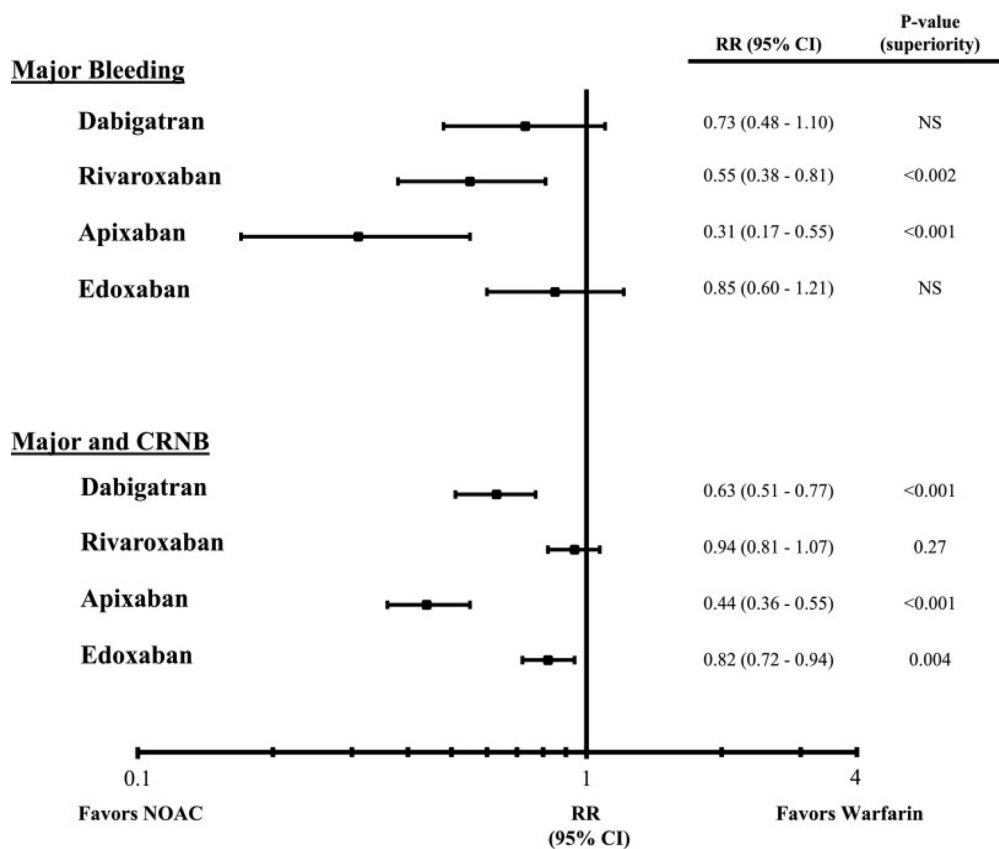


Рис. 2. Отношения рисков (RR) больших кровотечений или больших и клинически значимых кровотечений и их 95%-ые доверительных интервалов (CI) в испытаниях, сравнивающих НОАК с варфарином при лечении острого ВТЭ

нием дозы. Этот факт дает возможность, уменьшая дозировки апиксабана, снизить риск КЗК, не ставя под угрозу его эффективность. Напротив, попытки снизить дозировки варфарина при продленной терапии ВТЭ заканчивались потерей эффективности без уменьшения риска кровотечений [10].

Дабигатран также не уступал варфарину в продленной терапии ВТЭ и вызывал меньшее количество кровотечений [7]. Однако, в этих исследованиях была обнаружена несколько большая частота развития нефатального инфаркта миокарда при использовании дабигатрана, чем при применении варфарина [2, 11, 12], хотя общая сердечно-сосудистая летальность имела тенденцию к снижению в группе пациентов с дабигатраном по сравнению с таковой в группе с варфарином [13].

Выбор антикоагулянта для острого ВТЭ

Первый вопрос, который задаешь себе при встрече с пациентом с острым ВТЭ – можно ли у него использовать НОАК? (табл. 2). Пациенты с массивной ТЭЛА, нуждающиеся в системной или селективной тромболитической терапии, а также пациенты с ТВГ, нуждающиеся в эндоваскулярных

вмешательствах, не должны получить НОАК на начальном этапе АКТ, потому что такие пациенты были исключены из клинических испытаний и потому что НОАК не были оценены в сочетании с тромболитической терапией. Внутривенный НФГ – лучший выбор для этих пациентов из-за его короткого периода полураспада, управляемого и контролируемого эффекта и возможности быстро применить антидот (протамина сульфат) при большом кровотечении. По тем же самым причинам НФГ может также быть лучшим выбором для пациентов с изначально высоким риском кровотечений (ВТЭ вследствие большой операции или травмы).

Другими группами пациентов, которые не должны получить НОАК, являются пациенты с СКФ < 15 мл/мин. и с печеночной дисфункцией. НОАК противопоказаны у больных с СКФ < 15 мл/мин., так как недостаточно данных об их безопасности у таких пациентов. У пациентов с СКФ 15–30 мл/мин. НОАК могут использоваться с осторожностью, так как в испытаниях было включено ограниченное число таких пациентов. Все НОАК частично метаболизируются в печени; следовательно, их желательно избегать у пациентов с дисфункцией печени с увеличенными показателями ПТИ/МНО [14].

Таблица 2. **Выбор антикоагулянта для острого ВТЭ**

Особенность	Выбор лекарственного средства	Объяснение
Обширный ТВГ или массивная ТЭЛА	Гепарин	Такие пациенты часто требуют ТЛТ и были исключены из испытаний с НОАК
Высокий начальный риск кровотечений	Гепарин	Возможность титрования дозы; быстрая отмена и доступность антидота при развившемся кровотечении
Активный рак	НМГ	Нет исследований, сравнивающих НОАК с НМГ
Беременность	НМГ	Варфарин и НОАК проникают через плаценту
Дисфункция печени с изначально увеличенным ПТИ/МНО	Варфарин	Такие пациенты были исключены из испытаний, потому что НОАК подвергаются печеночному метаболизму
Невозможность обеспечить пациента НОАК	Сначала НМГ, затем варфарин	НОАК дешевле НМГ, но дороже варфарина
Невозможность контроля коагуляции (географическая недоступность и т.д.)	НОАК	Назначаются в фиксированных дозах без контроля коагуляции
Возможность только пероральной терапии	Ривароксабан или апиксабан	Только эти НОАК испытаны на разных этапах АКТ острого ВТЭ
СКФ < 30 мл/мин.	Варфарин	Такие пациенты были исключены из испытаний с НОАК
СКФ 30–50 мл/мин.	Ривароксабан, апиксабан или эдоксабан	Менее активно выделяются почками, чем дабигатран; если выбран эдоксабан, должна использоваться ежедневная однократная доза 30 мг
Диспепсия	Ривароксабан, апиксабан или эдоксабан	Диспепсия у 10 % пациентов, получающих дабигатран
Недавнее ЖКК	Апиксабан	Большой риск ЖКК с дабигатраном, ривароксабаном и эдоксабаном, чем с варфарином
Недавний ОКС	Ривароксабан, апиксабан или эдоксабан	Большая частота развития инфаркта миокарда при использовании дабигатрана
Нежелательность длительного дозирования два раза в день	Ривароксабан или эдоксабан	Наличие однократного режима дозирования для длительного приема

Примечание: ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; ОКС – острый коронарный синдром.

Для пациентов с активным раком, получающих химиотерапию или лучевую терапию, доказано преимущество НМГ в профилактике рецидивного ВТЭ по сравнению с варфарином. Для оценки эффективности и безопасности НОАК у таких пациентов, как самостоятельно, так и в сравнении с НМГ, получено слишком мало данных. Так же, НОАК не были оценены у пациентов с ВТЭ вследствие антифосфолипидного синдрома. Препаратом выбора в данном случае, по-прежнему, надо считать фондапаринукс. Пациенты, которые не могут себе позволить НОАК из-за материальных соображений, должны получить более дешевый варфарин. Наконец, если пациенты настроены на постоянный контроль своего состояния, варфарин может быть лучшим выбором [15].

Проблема выбора препарата из группы НОАК еще в том, что если пациенту с ВТЭ можно их назначить, то у нас нет доказательных оснований для каких-либо предпочтений внутри этой группы, потому что НОАК никогда не сравнивались между собой. Тем не менее, некоторые предположения могут быть сделаны на основании проведенных ранее исследований. Так, для пациентов с СКФ 30–50 мл/мин., ривароксабан и другие ингибиторы фактора Ха могут быть лучшим выбором, чем дабигатран, потому что они меньше зависят от выделения почками. Однако, если для таких пациентов выбран эдоксабан, доза должна быть уменьшена до 30 мг однократно ежедневно. Назначения НОАК необходимо избегать у пациентов с СКФ < 30 мл/мин.

Ривароксабан и апиксабан являются единственными НОАК, испытанными на всех этапах лечения и профилактики ВТЭ. Выбор между ними заключается только в том, насколько для врача и пациента принципиальны длительность приема увеличенной начальной дозировки – 3 недели (ривароксабан) или 1 неделя (апиксабан), а также кратность приема препарата – однократный (ривароксабан) или двукратный (апиксабан). Напротив, дабигатран и эдоксабан должны быть назначены только после того, как пациенты получили как минимум 5-дневный курс гепарина или НМГ. Ривароксабан или апиксабан могут быть хорошим выбором для пациентов старше 75 лет со сниженной СКФ (30–50 мл/мин.), особенно для женщин с низкой массой тела [4, 8]. Дабигатран, возможно, не лучший выбор у пациентов с ОКС в анамнезе. Его также нужно избегать у пациентов с жалобами на диспепсию [13]. За исключением апиксабана, частота ЖКК у НОАК более высока, чем у варфарина, особенно в пожилом возрасте [4, 16]. Следовательно, апиксабан может быть препаратом выбора для

пациентов с ЖКК в последние 3–6 месяца. Наконец, потенциальное взаимодействие лекарств также надо учитывать при выборе НОАК. Например, мощные активаторы CYP3A4, такие как фенитоин и карбамазепин, могут повысить концентрацию апиксабана и ривароксабана в плазме, но не влияют на уровень дабигатрана или эдоксабана. Аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты увеличивают риск ЖКК, поэтому их желательно комбинировать с НОАК и варфарином. Для пациентов, для которых аспирин необходим по стандартам, суточная его доза не должна превышать 100 мг.

Выбор НОАК для продленного лечения ВТЭ

Пациенты с ВТЭ, уже находящиеся на варфарине, должны быть переведены на НОАК, если их МНО непостоянно и более 60% времени находится вне целевых показателей (2,0–3,0). Перевод на НОАК можно также рекомендовать пациентам, которые считают регулярный контроль МНО для подбора дозы варфарина обременительным для себя ограничением. При продленной терапии ВТЭ НОАК риск геморрагических осложнений, вероятно, будет ниже, чем при применении варфарина, особенно если дозировки могут быть уменьшены, как это было предложено в исследовании с апиксабаном. Поэтому, для пациентов с ВТЭ после 6 месяцев АКТ назначение апиксабана 2,5 мг два раза в день является хорошим выбором. Остается выяснить, эффективны ли уменьшенные режимы дозирования для продленной терапии ВТЭ другими НОАК и могут ли такие режимы использоваться у пациентов с рецидивным ВТЭ в анамнезе. При вторичной профилактике у пациентов с неспровоцированным ВТЭ, получавших стандартную АКТ в течение 6 месяцев, по сравнению с плацебо аспирин дает 32%-ое сокращение риска рецидива [17, 18]. Напротив, НОАК дают 80%–90%-ное сокращение риска рецидива по сравнению с плацебо. Поэтому, НОАК должны использоваться вместо аспирина для вторичной профилактики ВТЭ у большинства пациентов, учитывая удобство применения НОАК, их низкий риск кровотечений, особенно при использовании более низкой дозы (апиксабан), сводящий риск кровотечений к плацебо.

Существующие проблемы применения НОАК

Важным препятствием на пути расширения назначения НОАК в нашей стране является их стоимость. Наличие на фармацевтическом рынке нескольких препаратов данной группы создает усло-

вия для ценовой конкуренции [20]. В настоящее время недоступны антитоды, быстро устраняющие антикоагулянтный эффект НОАК. Однако интенсивные исследования по их разработке близки к завершению (см. сообщение 1).

При лечении НОАК от пациента требуется строгая приверженность терапии, поскольку эти препараты имеют достаточно короткий период полувыведения. НОАК хорошо переносятся, среди побочных эффектов, не связанных с антикоагулянтным действием, следует упомянуть диспепсию, возникающую примерно у 10% пациентов, получавших дабигатран, но обычно устраняющуюся при приеме препарата во время еды [19].

Таким образом, НОАК в целом превосходят тщательно контролируемую терапию варфарином в способности снижать риск тромбоэмболических осложнений и, особенно, ятрогенного геморрагического инсульта, значительно удобнее для практического применения. Наконец, несомненно преимущество НОАК для лечения ВТЭ у уязвимых пациентов – страдающих ожирением или имеющих крайне низкую массу тела, страдающих тромбофилиями, или тех, которые требуют сопутствующей терапии аспирином. В условиях отсутствия результатов прямых сравнительных исследований НОАК выбор конкретного препарата для конкретного больного следует проводить с учетом его индивидуальных особенностей.

Литература

1. *Kearon, C.* Natural history of venous thromboembolism / *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I22–I30.
2. *Schulman, S., Kakkar A. K., et al.* RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis / *Circulation* 2014;129(7):764–772.
3. *Bauersachs, R., Berkowitz S. D., et al.* EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
4. *Agnelli, G., Buller H. R., et al.* AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
5. *Büller, H. R., Décousus H., et al.* Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2013;369(15):1406–1415.
6. *Agnelli, G., Buller H. R., et al.* PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708.
7. *Schulman, S., Kearon C., et al.* RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dab-

igatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2013;368(8):709–718.

8. *Prins, M. H., Lensing A. W., et al.* EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies / *Thromb J* 2013;11(1):21.

9. *Van der Hulle T., Koopman J., et al.* Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis / *J Thromb Haemost* 2014;12(3):320–328.

10. *Kearon, C., Ginsberg J. S., et al.* Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2003;349(7):631–639.

11. *Connolly, S. J., Ezekowitz M. D., et al.* RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–1151.

12. *Connolly, S. J., Ezekowitz M. D., et al.* Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial / *N Engl J Med* 2010;363(19):1875–1876.

13. *Eikelboom, J. W., Weitz J. I.* Anticoagulation therapy. Dabigatran and risk of myocardial infarction / *Nat Rev Cardiol* 2012;9(5):260–262.

14. *Pugh, R. N., Murray-Lyon I. M., et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices / *Br J Surg* 1973;60(8):646–649.

15. *Lee, A. Y., Levine M. N., et al.* Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer / *N Engl J Med* 2003;349(2):146–153.

16. *Desai, J., Kolb J. M., et al.* Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants—defining the issues and the management strategies / *Thromb Haemost* 2013;110(2):205–212.

17. *Becattini, C., Agnelli G., et al.* WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2012;366(21):1959–1967.

18. *Brighton, T. A., Eikelboom J. W., et al.* ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism / *N Engl J Med* 2012;367(21):1979–1987.

19. *Emerson, S. S., Patel M. R.* New oral anticoagulants require new antipillboxes / *N Engl J Med* 2014; 388: 1177–1183.

20. *Lefebvre, P, Coleman CI, Bookhart BK, et al.* Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with enoxaparin plus a vitamin K antagonist for the treatment of venous thromboembolism / *J Med Econ* 2014;17(1):52–64.

Поступила 13.10.2015 г.